FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N° 787

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

BUI ANH TUAN
né le 11 Mai 1943 à Haiduong (Viet-Nam)
Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PROTEINES DES RIBOSOMES

Président : M. SCHAPIRA, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

THÈSE

ANNEE 1967

POUR LE

N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

BUI ANH TUAN
né le 11 Mai 1943 à Haiduong (Viet-Nam)
Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

PROTEINES DES RIBOSOMES

Président : M. SCHAPIRA, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Therapeutique	LAMOTTE (M.)
Therapeutique appliquee	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie medicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie medicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYSOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents,

qui m'ont toujours témoigné le plus grand amour. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance sincère pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis pour mes études.

A mes petits frères et soeur,

A tous les miens,

en France comme au Viet-Nam.

A mes amis,

A Michel.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545806_0022

A Monsieur le Professeur Georges SCHAPIRA,

qui nous a accueilli avec tant de bienveillance
dans son laboratoire et nous a fait l'honneur
de présider cette thèse, dont il fut l'inspirateur.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre
grande admiration et de notre reconnaissant atta-
chement.

A Monsieur le Professeur Jean-Claude DREYFUS,

en témoignage de notre respectueuse reconnaissance pour ses encouragements et l'intérêt qu'il a bien voulu nous accorder dans nos moments universitaires durant lesquels nous avons particulièrement apprécié son enseignement.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jacques KRUH

qui nous a guidé de ses précieux conseils.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre grande admiration et de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur HARTMANN,

qui nous a fait l'honneur d'être notre parrain
de recherches.

A Madame le Docteur Fanny SCHAPIRA,

dont nous avons tant apprécié la bienveillante sympathie.
Profonde gratitude.

A tous les chercheurs du Laboratoire,

dont les conseils amicaux à nos débuts nous resteront toujours précieux.

En témoignage de notre gratitude et de notre amitié sincère.

A tout le personnel du Laboratoire,

qui nous est toujours venu en aide avec complaisance et amabilité.

A Mademoiselle JEZIORSKI,

sans son aide bibliographique, cette thèse eut été impossible.

A nos Maîtres d'Externat,

Monsieur le Professeur POILLEUX,
Monsieur le Professeur FEVRE,
Monsieur le Professeur WOLFROMM,
Monsieur le Docteur BLATRIX.

INTRODUCTION

Les ribosomes - tel est le nom dont Roberts baptisa les particules ribonucléiques, dont certaines furent découvertes pour la première fois en 1946 par Claude dans des homogénéisats de foie de cobaye - sont des organites présents dans toutes les cellules vivantes : tissus végétaux, animaux, aussi bien que microorganismes (levures, moisissures ou bactéries).

Chez les bactéries, ils se trouvent à l'état libre, alors que dans la majorité des tissus animaux, ils sont englobés dans des lamelles ergastoplasmiques dont on peut les libérer par l'action de certains mouillants (désoxycholate); cependant, cette distinction n'a pas une valeur absolue puisque dans les cellules du pancréas (où des membranes existent, contrairement aux réticulocytes qui sont dépourvus de tout réticulum endoplasmique, malgré leur nom trompeur) un pourcentage important de ribosomes se trouve à l'état libre ; alors que chez les bactéries, les ribosomes les plus actifs sont associés à la membrane des protoplastes.

La localisation intracellulaire des ribosomes est, elle aussi, variée : on en trouve dans le cytoplasme, le noyau, le nucléole, et chez Euglena gracilis, dans les chloroplastes et les mitochondries.

Un fait remarquable est que les ribosomes sont toujours constitués de deux subunités dissociables, l'une de dimension environ double de celle de l'autre. Chaque subunité est elle-même composée d'une moitié d'acide ribonucléique (ARNr) , d'une autre de protéine. Les figures 1 et 2 (tirées d'une revue générale par WATSON (1)) donne une vue schématique de la structure et des propriétés d'associativité des ribosomes de Escherichia coli.

2(30S) + 2(50S) ⇌ 2(70S) ⇌ 1(100S)

MW x 10^{-6} 0,85±0,15 1,80±0,15 2,8±0,2 5,9±1,0

Fig. 1 - Toutes les particules (dimère, unité, subunités) sont faites de 64 p. 100 d'ARN et 36 p. 100 de protéine.

Pour les cellules animales, les constantes de sédimentation des unités et subunités des ribosomes sont respectivement environ : 80 s et 60 s, 40 s ; lesARN r et les protéines sont en quantités égales.

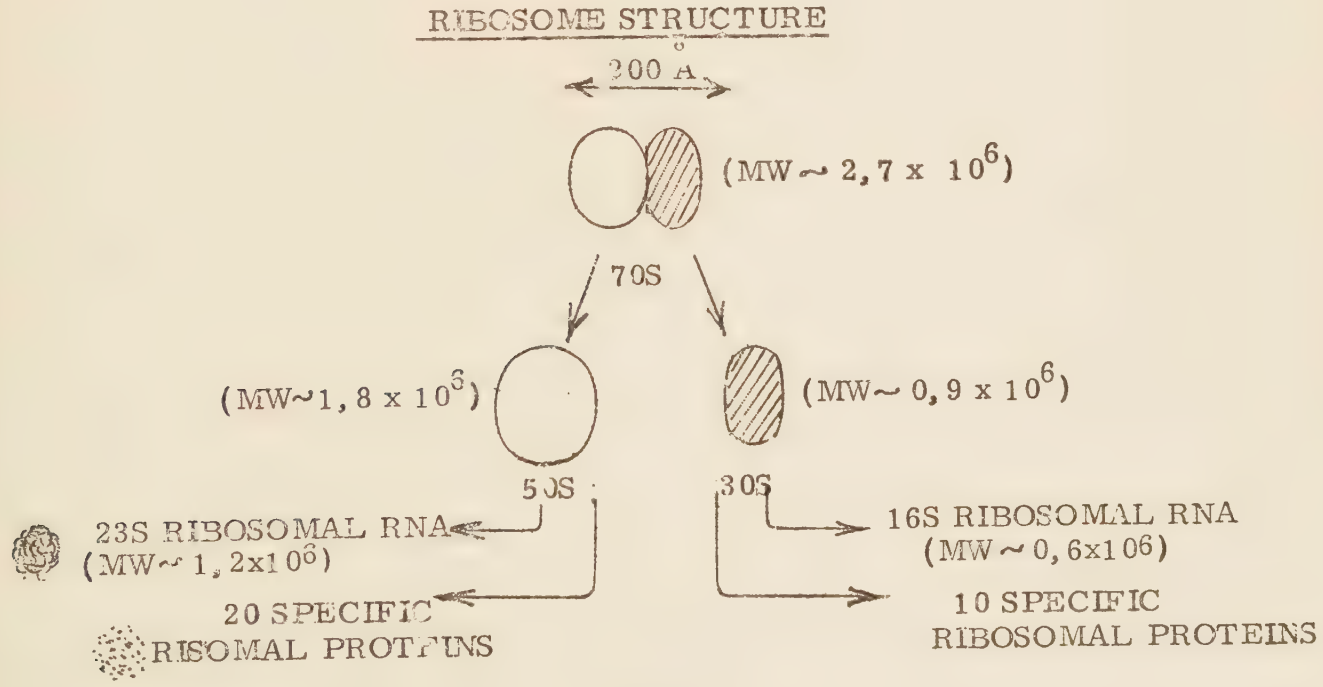

Fig. 2

A quoi servent les ribosomes ? L'étude exhaustive de leurs fonctions se poursuit encore. Mais d'ores et déjà une certitude est acquise : ce sont le site de la synthèse des protéines par la cellule. La plupart des faits fondamentaux concernant cette fonction sont résumés dans la figure 3 (tirée de la même revue de WATSON).

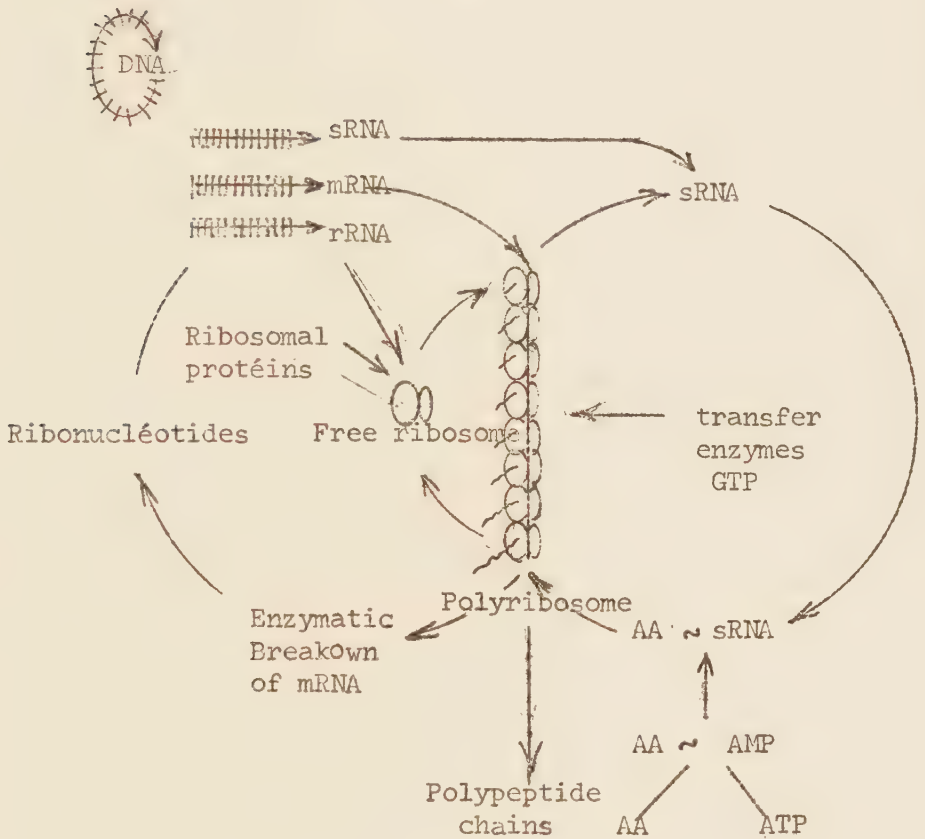

Fig. 3 - Vue schématique de la synthèse des protéines.

Les ribosomes sont le lieu où est déchiffrée l'information génétique apportée, sous forme de codons en triplets de nucléotides, par l'ARN messager (ARNm) transcrit sur un des brins de l'ADN des chromosomes, où les acides aminés préalablement activés par combinaisons spécifiques à des ARN solubles de faible poids moléculaire (ARN de transfert, ou ARNt), sont assemblés en une chaîne polypeptidique conforme au message génétique.

Mais bien des inconnues persistent. On voudrait connaître mieux les fonctions des ribosomes et pénétrer à la fois dans l'intimité de leur structure chimique et tridimensionnelle ; on pourrait ainsi procéder à une corrélation structure/fonction des ribosomes. Bien des travaux ont été faits pour approcher ces buts idéaux. L'objet de notre thèse est une revue de travaux récents dont nous nous proposons de faire la synthèse. Nous voudrions dégager certaines particularités fonctionnelles des ribosomes ; puis nous nous intéresserons aux études sur leur structure : en nous limitant aux travaux concernant la partie protéique, nous en décrirons les méthodes et les résultats.

Enfin, nous tenterons une discussion sur les difficultés méthodologiques qui s'attachent aux tentatives pour comprendre les fonctions des ribosomes par leur structure .

SPECIFICITE DES RIBOSOMES

L'opinion générale était que les ribosomes sont des structures inertes, aspécifiques, servant simplement de "réacteur" où viendraient se rencontrer les différents constituants nécessaires à la synthèse protéique parmi lesquels figure l'ARN messager codé en triplets universels (2).

Cette opinion se fondait en particulier sur les travaux en 1961 de BRENNER, JACOB et MESELSON d'une part, de NIRENBERG et MATTHAEI d'autre part.

Les premiers (3) montrèrent que les ribosomes d'E. coli infectés par le phage T_2 fixent l'ARN messager de ce phage : il y a synthèse des protéines spécifiques de la capsule du phage. Les seconds (4) montrèrent que l'addition à un système acellulaire obtenu à partir d'E. coli d'un polynucléotide artificiel (l'acide polyuridylique) entraîne une incorporation marquée de phenylalanine en polyphenylalanine . Le polyU sert de messager.

Cependant, la conclusion d'une aspécificité des ribosomes tirée de ces expériences demandait certaines réserves, puisqu'on pouvait objecter que les ARNm d'une bactérie et de l'un de ses phages sont peut-être apparentés, que le polyU n'est qu'un messager artificiel, et que la polyphénylalanine synthétisée sous son influence n'est pas même libérée des ribosomes comme cela se passe pour la synthèse protéique naturelle.

A l'heure actuelle l'aspécificité des ribosomes doit être révisée à la lumière des faits suivants :

1. La sensibilité (Sm^s), résistance (Sm^r), ou la dépendance (Sm^d) de E. coli vis-à-vis de la streptomycine apparurent comme des allèles multiples d'un même locus génétique. SPOTTS et STANIER (5) proposèrent que le lieu primaire de l'action de l'antibiotique soit le ribosome. Cette hypothèse fut assurée par les travaux de :

- FLAKS et d'autres auteurs (6) (7) (8) : une forte inhibition de l'incorporation des acides aminés en système acellulaire s'observe seulement si la fraction ribosomale utilisée provient d'une souche Sm^s d'E. coli ; l'inhibition est faible si les ribosomes proviennent d'une souche Sm^r ou Sm^d ;

- HERZOG (9) : la streptomycine possède un effet aggrégatif sur les ribosomes des seules souches Sm^s ;

- DAVIES (10) : la subunité 30 s est le support des caractères Sm^s ou Sm^r.

Finalement, il fut démontré par GORINI (11) (11 bis) que la streptomycine agit en entraînant des erreurs dans la lecture de l'ARNm par les ribosomes, ce qui était tout à fait cohérent avec les conclusions précédentes de DAVIES : on sait que l' ARNm s'attache à la subparticule 30 s (12).

2. Des expériences croisées dont certaines ont été réalisées au laboratoire de recherches de Biochimie Médicale (Pr. SCHAPIRA), utilisant divers tissus animaux ont montré les particularités suivantes de leurs ribosomes :

- dans un système acellulaire composé d'enzyme pH 5 de réticulocyte de poulet et de ribosomes de réticulocyte de lapin, aucune synthèse d'hémoglobine de poulet n'a pu être décelée (13) (l'enzyme pH 5 contient de l'ARNm, comme le surnageant à partir duquel on l'extrait par précipitation en abaissant le pH à 5 avec de l'acide acétique) :

- MUNRO et KORNER (14) constatèrent aussi l'absence de synthèse d'hémoglobine par le système croisé : surnageant de réticulocyte de lapin + ribosomes de foie du même animal (10). Mais des travaux de LAMFROM et KNOPF (15) semblent avoir montré que les ribosomes de foie acceptent une partie de l'information de la fraction soluble de réticulocyte de même espèce;

- Par contre, avec le lapin et le cobaye, la synthèse de l'hémoglobine de deux espèces s'effectue dans le système

enzyme pH 5 d'une espèce (lapin ou cobaye)
+ ribosomes de l'autre (cobaye ou lapin)

- Enfin, l'information apportée par une fraction contenant de l'ARN messager isolée à partir du foie de lapin active la synthèse d'une protéine donnée (l'hémoglobine) par un système homospécifique (fabriqué à partir de réticulocytes de lapin) (17) mais est sans effet sur un système hétérospécifique (fabriqué à partir de réticulocytes de cobaye) (18). Les faits expérimentaux précédents montrent une spécificité des ribosomes de cellules animales, qui restreint le nombre d'ARNm qu'ils peuvent traduire en la synthèse d'une protéine (13) (14) (15) ou en l'activation de cette synthèse (17) (18). Existe-t-il pour un même organe une spécificité d'espèce, et à l'intérieur de la même espèce, une spécificité d'organe ?

Nous avons considéré jusqu'ici seulement les ribosomes du cytoplasme. Que dire de ceux d'origine nucléaire, nucléolaire ? Quelle est leur physiologie à quels contrôles sont-ils soumis ? De ces points de vue sont-ils identiques ou différents lorsqu'on les prend dans une même classe ? Nous ne ferons que citer quelques travaux sur les ribosomes de chloroplastes qui posent des problèmes phylogénétiques.

3. Chez les plantes, si des ribosomes du cytoplasme sont 80 s, ceux des chloroplastes ont une constante de sédimentation comparable à celle des ribosomes de bactéries : 70 s (19) (20) (21) (22) ; leurs ARNr se comportent comme les ARNr des bactéries, à l'ultracentrifugation analytique (23). Ils se dissocient en subunités et fonctionnent le mieux en système acellulaire pour des concentrations en Mg^{++} identiques à celles trouvées chez les bactéries (21).

Plus encore, les antibiotiques connus comme agissant sur les ribosomes bactériens, influencent la synthèse protéique par les chloroplastes.

- la streptomycine inhibe cette synthèse, ce qui pourrait expliquer le curieux effet blanchissant de cette substance (24) (25) alors qu'elle n'influence pas la synthèse par les ribosomes du cytoplasme ;

- le chloramphénicol (26) provoque une inhibition sélective de la synthèse induite par la lumière de certains enzymes qui interviennent dans la photosynthèse (27).

Cette similitude remarquable entre ribosomes de chloroplastes et de bactéries, a amené certains auteurs (STUTZ et NOLL, 23) à poser la question

de sa signification phylogénétique. A notre modeste avis le problème de cette similitude peut entrer dans le cadre des études comparées des fonctions et de la structure des ribosomes.

En effet, des exemples nous ont montré que la croyance que tout ribosome équivaut à un autre n'est plus de rigueur. Il existe pour chaque ribosome des particularités fonctionnelles. Chez les bactéries : comportement modifié des ribosomes en présence de certains antibiotiques qui agissent en occasionnant une dyslexie de l'ARNm: streptomycine et aussi néomycine, kanamycine (28) (11 bis). Chez les mammifères comportements différents des ribosomes selon leur origine, (importance de l'organe, de l'espèce.). Chez les plantes : similitude des ribosomes chloroplastiques et bactériens ; différence avec les ribosomes cytoplasmiques ; caractères qui sont encore en train d'être précisés à l'heure actuelle (29).

Quels sont les supports de ces particularités fonctionnelles ? Sont-ils situés dans les ARNr, ou la moitié protéique des ribosomes ?

PREPARATION DE PROTEINES DE RIBOSOMES

Quatre méthodes sont les plus couramment utilisées.

1. L'extraction par l'acide acétique 66 p. 100 (WALLER et HARRIS, 1961) (30) sépare directement les protéines des ARNr.

2. Les méthodes de SPAHR (1962) (31), dialyse contre l'urée 6 M, et de SPITNIK-ELSON (1962) (31 bis), dialyse contre un milieu salin concentré (molaire), sont basées sur l'activation de la ribonucléase fixée sur les ribosomes. Les ARNr sont hydrolysés par l'enzyme ; les produits d'hydrolyse de petit poids moléculaire en sont éliminés par les dialyses.

3. Le chlorure de lithium 2 M qui précipite les ARNr et laisse les protéines sous forme soluble fut utilisé par CURRY et HERSCH (1962) (32) puis appliqué avec succès aux ribosomes des réticulocytes de lapin par MATHIAS et WILLIAMSON (1964) (33).

4. Méthode au chlorure de lithium + urée : SPITNIK-ELSON (1965) (34) trouva que chez E. coli, le chlorure de lithium ne précipite les ARNr que si sa concentration est augmentée jusqu'à la valeur de 3 M, et si on ajoute de l'urée 4 M.

Le rendement de l'extraction des protéines varie d'une méthode à l'autre :

- celle à l'acide acétique extrait 85 p. 100 des protéines contenues sur les ribosomes (31) ;

- celle de SPAHR : 95 p. 100 (31) ;

- chez E. coli ; MATHIAS et WILLIAMSON auraient atteint un rendement de 100 p. 100 par la méthode au Chlorure de Lithium 2 M (33).

Une cinquième méthode, inspirée à COHN (35) (36) par COX et ARNSTEIN (36 bis) précipite les ARNr par le chlorure de guanidine 0, 8 M en milieu E.D.T.A. $5,5.10^{-3}$M (et addition si nécessaire d'éthanol). Après centrifugation le surnageant est dialysé, les protéines ribosomales en sont obtenues par précipitation à l'acide trichloracétique ou par lyophilisation.

PROTEINES DES RIBOSOMES

Des études qui leur ont été consacrées, il ressort que les protéines des ribosomes sont complexes, hétérogènes. Déjà en 1961 chez E. coli, WALLER et HARRIS (30) ont montré la diversité de leurs acides aminés N terminaux (la méthionine en forme 85 p. 100), et ont pu, sur l'abondance relative de ces acides aminés, leur assigner un poids moléculaire moyen de 25 000.

Leur analyse électrophorétique montra l'existence de 20 bandes sur gel d'amidon (la plupart basiques) (37), de 30 bandes sur gel de polyacrylamide (parmi ces 30, 13 proviennent des subunités 30 s, 21 des 50 s) (38).

Des électrophorèses analogues en gel de polyacrylamide ont été effectuées récemment avec des protéines des ribosomes des tissus d'animaux supérieurs (39), et dans le Laboratoire du Professeur SCHAPIRA, nous avons pu montrer l'existence de différences entre les images données par les protéines des ribosomes de réticulocytes de lapin et de cobaye (40).

La même hétérogénéité ressort des études de fractionnement par divers procédés.

1. Par ultracentrifugation dans un gradient de densité contenant du chlorure de césium, les subunités 50 et 30 s des ribosomes se dissocient chacune en deux parties :

- des subparticules plus petites, et de constante de sédimentation moindre : 40 s et 23 s qu'on appelle des "Core particles" ;

- un ensemble de protéines qui surnagent à la partie supérieure du gradient : les "split proteins".

Ces deux parties sont inactives isolément pour la synthèse des protéines in vitro ; la reconstitution qu'on peut en faire de subunités (chaque "core particle" doit être réassocié aux "split proteins" correspondantes) puis de ribosomes de nouveau fonctionnels, prouvent la nature hétérogène des protéines du ribosome . Chaque subunité est faite nécessairement de deux types de protéines au moins : les unes détachables par le chlorure de césium, les autres restant fixées sur les ARNr (41) (42) (43).

2. Opérant sur des ribosomes entiers, COHN (32) (33) en isole une fraction de protéines basiques solubles en milieu HCl. 0,2 N.

3. SPITNIK-ELSON prépare (44) à partir de protéines de ribosomes d'E. coli par précipitation fractionnée avec du sulfate d'ammonium trois fractions ; elles diffèrent par leurs points isoélectriques de part et d'autre de la neutralité. (pH_i = 9 pour la fraction précipitée par le sel à 30 p. 100 de la saturation ; pH_i = 6 pour celle précipitée à 75 p. 100) et leurs migrations électrophorétiques.

4. Le fractionnement par chromatographie sur colonne de carboxymethylcellulose ou CMC a aussi été pratiqué par SPITNIK-ELSON (45).

Cet auteur individualise trois fractions :

- les deux premières F_1 et F_2 forment 80 p. 100 des protéines totales ribosomales ; leurs points isoélectriques est pH_i = 9 ;

- la troisième F_3 a un pH_i inférieur à 7. Ces valeurs de pH_i s'expliquent par le rapport des teneurs en acides aminés basiques à celles des acides aminés acides. (2,37 pour F_1, // 1 pour F_3). F_1 est soluble sur la plus grande étendue de pH.

5. DUERRE par gel filtration sur une colonne de dextrane (SéphadexG 100) a séparé les protéines ribosomales d'E. coli en deux classes (46).

- la première est de petit poids moléculaire , soluble en l'absence d'urée et de fortes concentrations de sel aux pH supérieurs à 4 ;

- la deuxième est de poids moléculaire moyen plus gros, insoluble en l'absence d'urée ou de sel aux pH supérieurs à 4.

6. Tout récemment (47) par deux chromatographies successives sur CMC puis D.E.A.E. cellulose (diéthyl aminoéthyle cellulose) des protéines ribosomales totales d'E. coli., MOLLER et WEBDOWSON ont réussi à isoler une fraction relativement pure, puisqu'elle ne donne que deux bandes à l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide. Mais que cette fraction soit formée de deux états d'aggrégation d'une seule espèce moléculaire n'a pu être prouvé.

En fait, pour isoler des protéines homogènes de ribosomes, il semble qu'il faille se tourner vers les techniques préparatives d'électrophorèse en gel de polyacrylamide. NAUGHTON et coll. furent parmi les premiers à en essayer la mise au point (48). Récemment, HAMILTON et RUTH ont réussi à isoler deux fractions monodisperses (49) : ces fractions, qui proviennent de l'élution de deux bandes, si on les soumet à une deuxième électrophorèse analytique ne donnent chacune qu'une seule image.

De toutes façons, les techniques d'électrophorèse préparatives en gel de polyacrylamide, pour qu'on puisse en varier le pH, tout en travaillant en absence d'urée 8 M, demanderont qu'on possède des fractions de protéines ribosomales solubles en absence d'urée sur une grande étendue de pH, obtenues par des méthodes plus grossières de fractionnement. Ceci éclaire, par exemple, l'intérêt d'un travail récent de SPITNIK-ELSON (50) ; cet auteur obtient par fractionnement avec de l'éthanol 80 p. 100 dans HCl 0,25 M des fractions basiques solubles pour tous les pH supérieurs à 10.

Nous voyons ainsi que les méthodes de fractionnement (plus ou moins fines) des protéines de ribosomes, ne manquent pas ; utilisant certaines d'entre elles, des auteurs ont déjà essayé de faire une corrélation structure/fonction des ribosomes.

a) les images d'électrophorèse de protéines ribosomales isolées d'une souche suppressive d'E. coli et de la souche sauvage, sont identiques. Pourtant, il fut montré que le caractère suppressif est lié à une altération de la partie protéique des ribosomes (les ribosomes sont thermosensibles), (Apirion 51).

b) par contre, PARLANE, CRIAS et GARTNER ont décelé des différences électrophorétiques sur gel de polyacrylamide entre les protéines ribosomales d'une souche d'Escherichia coli porteuse d'un gène suppresseur pour une mutation Ochre et la souche sauvage. Cependant, ces auteurs n'ont pas fait la preuve statistique d'une relation entre le gène suppresseur et les différences observées (52).

c) En 1964, LEBOY, COX et FLAKS (53) découvrirent à l'électrophorèse sur gel de polyacrylamide des protéines ribosomales d'une souche d'E. coli (K_{12}) une bande X, qui chez la souche sauvage (B) est absente, remplacée par une bande Y. Ces bandes X et Y provenaient de la subunité 30 s, dont on sait qu'elle sert d'intermédiaire à l'action de la streptomycine ; or LEBOY et coll. ont montré que la synthèse de la protéine correspondante à ces deux bandes est commandée par un locus génétique extrêmement voisin, sinon identique au locus de la streptomycine. Il y a donc, pour une souche donnée d'E. coli, une corrélation très étroite entre le fait qu'elle a la bande X ou Y. (C'est ce que LEBOY et coll. ont appelé le "caractère K") et son comportement en présence de l'antibiotique. Y a-t-il une relation de cause à effet ? La réponse dépendra de la question : les deux loci génétiques font-ils ou non partie d'un même cistron ?

D'ailleurs la signification des bandes X et Y est d'autant plus obscure que la différence électrophorétique disparaît si les ribosomes des souches K_{12} et B sont passés sur une colonne de DEAE-cellulose qui leur enlève une partie de leurs protéines, mais ne modifie pas leurs réponses à la streptomycine (54).

d) NOMURA et TRAUB (55) par des expériences croisées où ils utilisent des "core particles" et des "split proteins" de souches d'E. coli Sm^s et Sm^r, ont montré que la dyslexie de l'ARNm par les ribosomes Sm^s est liée à la nature des "core particles" 23 s.

Les derniers travaux cités donnent bien l'impression que les exigences d'une corrélation structure des protéines/fonction des ribosomes sont qu'il faut montrer une

- corrélation statistique étroite entre telle structure et telle fonction,

- une relation de cause à effet entre cette structure et cette fonction.

Ces exigences sont bien difficiles à satisfaire d'autant que les études sur les ribosomes appellent des réserves méthodologiques que nous présentons dans la discussion.

DISCUSSION

Les difficultés pour comprendre les ribosomes tiennent à l'origine imprécise de l'hétérogénéité de leurs protéines et à l'absence de critère pour juger de leur pureté.

1. A l'heure actuelle, une certitude est acquise : c'est l'hétérogénéité des protéines du ribosome mais de quoi provient cette hétérogénéité ?

- hétérogénéité dans la structure primaire d'espèces moléculaires multiples ?

- hétérogénéité dans l'aggrégation variable d'espèces moléculaires peu nombreuses ?

- hétérogénéité d'autre nature ?

En faveur de la première hypothèse, notons les travaux de WALLER (1964) (37) de TRAUT (1966) (56).

WALLER n'a pas observé la dissociation d'une bande isolée par électrophorèse en gel d'amidon, et remise à migrer une deuxième fois.

TRAUT a montré que la distribution électrophorétique en bandes de la radioactivité de sous-groupes de protéines de ribosomes d'E. coli, marquées au ^{35}S ne subit pas de modification quand on isole ces sous-groupes et qu'on les soumet à une deuxième électrophorèse en présence d'un excès de protéines totales non marquées. Si cette première hypothèse se vérifie, il serait intéressant de voir si ces protéines peuvent dériver d'un ancêtre commun, leurs structures primaires étant alors très comparables, différentes seulement par la substitution de quelques acides aminés.

La deuxième hypothèse n'est pas contredite par le nombre limité de déterminants antigéniques des protéines de ribosomes d'origine microbienne (PANIGEL et coll. 57 ALBERGHINA et SUSKIND 58, ESTRUP et SANTER 59).

Enfin les protéines des ribosomes peuvent-elles, pour une même structure primaire, présenter des différences de leur structure tertiaire ("Structural Conformers" de KAPLAN et coll. 60).

2. Critère de pureté

Les ribosomes, après leur préparation, peuvent contenir des protéines étrangères. L'exemple le plus frappant en est la ribonucléase. Les causes de contamination sont multiples ; les impuretés peuvent provenir du cytoplasme, des membranes ergastoplasmiques formées de lipoprotéines, sur lesquelles, dans bon nombre de cellules animales des ribosomes sont attachés (exemple : l'hépatocyte) ; les impuretés peuvent consister en chaînes protéiques en voie de synthèse, normalement fixées sur la subunité 50 s et que l'on peut détacher par la puromycine (61) (62).

Ces impuretés peuvent être à l'origine des différences des images d'électrophorèse (52) ou en gêner l'interprétation (53) (54).

Dans ces conditions, faut-il pratiquer des "lavages de ribosomes" ? Ainsi NH_4Cl 0,5 M, débarasse les ribosomes de la ribonucléase cytoplasmique adsorbée (63). Mais un lavage présente le risque de donner des ribosomes incomplets. Ainsi WARNER et PENE (1964) (64) lavent les ribosomes de cellules HeLa avec un milieu contenant NaCl 0,2 M ; les ribosomes perdent de 20 à 40 p. 100 de leurs protéines, ces auteurs montrent par des expériences de cinétique de maturation de ces ribosomes qu'il y a perte possible, lors du lavage, de protéines de structure. Le lavage risque aussi de laisser des ribosomes non fonctionnels. Ici surgit un nouveau problème, sur quoi juger du caractère fonctionnel d'un ribosome ? SCHWEET a montré (65) que des ribosomes de réticulocytes lavés par du chlorure de potassium 0,5 M en l'absence d'ions Mg^{++} incorporent des acides aminés radioactifs sur ARNm artificiel mais sont incapables de faire la synthèse in vitro de l'hémoglobine. Les critères de la fonction des ribosomes sont donc tout relatifs ; d'ailleurs

chaque jour apporte la connaissance de nouvelles propriétés fonctionnelles du ribosome, dont certains sont surement supprimées par les procédés de lavage.

Citons l'activité GTP asique des ribosomes (33), la présence de facteurs nécessaires à l'initiation de la synthèse protéique (OCHOA et coll. 67, REVEL et GROS, 68, SCHWEET et coll. 65).

TRAVAUX PERSONNELS

Pour chercher à expliquer les particularités fonctionnelles des ribosomes des mammifères (se reporter aux pages 6 et 7), nous avons fait un travail de recherche sous la direction du Pr. SCHAPIRA. Il s'agissait de faire la comparaison des protéines des ribosomes de réticulocytes du lapin et du cobaye qui se comportent différemment en présence d'un acide ribonucléique messager préparé à partir de foie de lapin, selon que cet ARNm est homo ou hétérospécifique (17) (18).

1. Techniques

Les protéines des ribosomes de réticulocytes de lapin et de cobaye sont préparées par la méthode de SPITNIK-ELSON (34) : extraction par chlorure de lithium 3 M + urée 4 M.

La méthode analytique utilisée est l'électrophorèse en gel de polyacrylamide, gel à mailles très fines où les protéines se séparent non seulement selon leurs charges nettes mais aussi selon leurs tailles. La technique à pH 4,5 est celle de REISFIED, LEWIS et WILLIAMS (69) modifiée par LEBOY et coll. (53) (70). Les protéines sont colorées par de l'Amido-Schwartz dont l'excès est ensuite enlevé par électrophorèse. Les gels sont photographiés ; les photographies sur film transparent passées devant la fente d'un enregistreur d'extinction donnent un enregistrement densimétrique des images d'électrophorèse.

2. Résultats

Les premiers résultats de notre travail sont en voie de parution sous forme d'une communication à l'Académie des Sciences (40).

Nous avons exploré quatre lapins et trois cobayes. Chez le lapin les protéines ribosomales se résolvent en 30 bandes ; chez le cobaye nous décelons 25 bandes ; les images sont reproductibles pour un même animal, sauf pour le cobaye : chez un cobaye , une bande que nous avons nommée arbitrairement bande n° 13 n'est pas retrouvée.

Par cette technique nous avons pu mettre en évidence des différences électrophorétiques entre les protéines ribosomales des réticulocytes du lapin et du cobaye.

Parmi les bandes de faible mobilité, situées à la partie supérieure des gels (pôle positif), les différences sont nombreuses, difficilement systématisables, différences de mobilité, d'intensité, de nombre, qui demandent une exploration plus approfondie à partir de fractions de protéines ribosomales encore à déterminér.

Dans la partie moyenne des gels : une bande notée n° 14 chez le lapin, ne trouve en face d'elle chez le cobaye qu'une bande très faible notée n° 11.

Enfin, à la partie inférieure des gels : chez le lapin, une bande faible notée n° 28 ne trouve pas son équivalent chez le cobaye.

Quelle est la signification de ces différences ? Sont-elles en rapport avec la spécificité des ribosomes du lapin et du cobaye. La réponse exige que nous poussions encore nos investigations.

CONCLUSION

Les travaux de microscopie électronique et de centrifugation différentielle ont permis de mettre en évidence dans la cellule des petites particules, les microsomes. Dans les années 50 BORSOOK d'une part, PALADE et SIEKEVITZ ont montré que ces microsomes étaient le siège de la biosynthèse des protéines.

Les microsomes se sont révélés être de structure complexe et l'attention s'est rapidement portée sur un de leurs constituants, les ribosomes qui sont capables après avoir fixé l'ARN messager de servir de support à la biosynthèse des protéines. Considérés d'abord comme des structures inertes et non spécifiques, les ribosomes ainsi que nous l'avons mis en évidence dans ce travail, se révèlent aujourd'hui comme doués de propriétés hautement spécifiques : ils sont susceptibles de participer activement aux mécanismes intimes de la lecture du message génétique.

Ces ribosomes sont formés d'ARN et de protéines.

Nous nous sommes efforcés de mettre en évidence les observations des différents auteurs complétées par nos travaux sur les ribosomes de réticulocytes de lapin et de cobaye, montrant qu'il existait des différences de composition en protéines dans les ribosomes de différentes origines microbiennes et animales. Actuellement, ces travaux quoique très encourageants ne permettent pas encore de conclusions définitives.

On peut espérer qu'une meilleure connaissance des mécanismes spécifiques de biosynthèse des protéines au niveau du ribosome nous permettra d'acquérir des informations importantes sur divers chapitres de la pathologie : le cancer, les maladies héréditaires du métabolisme.

Vu, le Président de Thèse

Professeur G. SCHAPIRA

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu, et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - WATSON (J.D.)

Synthesis of proteins upon ribosomes.
Bull. Soc. Chim. Biol., 1964, 46, 1399.

2 - GROVES (W.E.) et KEMPNER (E.S.)

Aminoacid coding in Sarcima lutea and Saccharomyces cerevisiae.
Science., 1967, 156, 387.

3 - BRENNER (S.), JACOB (F.), et MESELSON (M.)

An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis.
Nature, 1961, 190, 576.

4 - NIRENBERG (M.W.) et MATTHAEI (J.H.)

The dependence of cell-free protein synthesis in E. coli upon
n naturally occuring or synthetic polyribonucleotides.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash., 1961, 47, 1588.

5 - SPOTTS (C.R.) et STANIER (R.Y.)

Mechanism of streptomycin action on bacterie : a unitary hypothesis.
Nature, 1961, 192, 633.

6 - FLAKS (J.G.), COX (E.G.), WITTING (M.) et WHITE (J.R.)

Polypeptide synthesis with ribosomes from streptomycin-resistant and dependent E. Coli.
Biochem. biophys. Res. Com., 1962, 7, 390.

7 - MAGER (J.), BENEDICT (M.) et ARTMAN (M.)

A common site of action for polyamines and streptomycin.
Biochimica. biophys. Acta., 1962, 62, 202.

8 - SPEYER (J.F.), LENGYEL (P.) et BASILIO (C.)

Ribosomal localization of streptomycin sensitivity.
Proc. Nat. Acad. Sci. Wash., 1962, 48, 684.

9 - HERZOG (A.)

An effect of streptomycin on the dissociation of Escherichia coli 70 s ribosomes.
Biochem. biophys. Res. Com., 1964, 15, 172.

10 - DAVIES (J.E.)

Studies on the ribosomes of streptomycin sensitive and resistant strains of Escherichia coli.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash., 1964, 51, 659.

11 - ANDERSON (W.F.), GORINI (L.) et BRECKENRIDGE (L.)

Phenotypic repair by streptomycin of defective genotypes in E. coli.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash., 1964, 51, 487.

11b - GORINI (L.)

Antibiotics and the genetic code.
Scient. Amer., 1966, 214, 102.

12 - OKAMOTO (T.) et TAKANAMI (M.)

Interaction of ribosomes and some synthetic polyribonucleotides.
Biochim. biophys. Acta., 1963, 68, 325.

13 - SCHAPIRA (G.), KRUH (J.), DREYFUS (J.C.) et ROSA (J.)

Synthèse d'hémoglobines par des systèmes acellulaires de réticulocytes.
Biochim. biophys. Acta., 1961, 49, 509.

14 - MUNRO (A.J.) et KORNER (A.)

Lack of messenger RNA in reticulocyte cell sap.
Nature, 1963, 198, 891.

15 - LAMFROM (H.) et KNOPF (P.M.)

Properties of reticulocyte 80 s ribosomes.
J. Mol. Biol., 1965, 11, 589.

16 - SCHAPIRA (G.), PADIEU (P.), MALEKNIA (N.), KRUH (J.) et DREYFUS(J.C)

Information génétique portée par une fraction soluble de réticulocytes et traduite en protéine spécifique sur les ribosomes d'une autre espèce.
J. Mol. Biol., 1966, 20, 427.

17 - KRUH (J.), SCHAPIRA (G.), LAREAU (J.) et DREYFUS (J.C.)

Activation de la synthèse acellulaire de l'hémoglobine par l'acide ribonucléique.
II. Actions de fractions d'acide ribonucléique de réticulocytes obtenues par centrifugation en gradient de saccharose.
Biochim. biophys. Acta., 1964, 87, 669.

18 - DREYFUS (J.C.)

Communication personnelle.

19 - LYTTLETON (J.W.)

Exp. Cell. Res., 1962, 26, 312.
cité par STUTZ E. et NOLL H. (voir 23)

20 - CLARK (M.F.), MATTHEWS (R.E.F.) et RALPH (R.K.)

Ribosomes and polyribosomes in Brassica pekinensis.
Biochim. biophys. Acta., 1964, 91, 289.

21 - BORDMAN (N.K.), FRANCKIL (R.I.B.) et WILDMAN (S.G.)

Protein synthesis by cell-free extracts of tobacco leaves.
Comparison of the physical properties and protein synthesizing activities of 70 s chloroplast and 80 s cytoplasmic ribosomes.
J. Mol. Biol., 1966, 17, 470.

22 - STUTZ (E.) et RAWSON (J.R.)

à paraître. Voir STUTZ E. et NOLL H. (23)

23 - STUTZ (E.) et NOLL (H.)

Characterization of cytoplasmic and chloroplast polysomes in plants : evidence for three classes of ribosomal RNA in nature.
Inf. Exch. Group. n° 7. Memo 729. 1966.

24 - PROVASOLI (L.), HUTNER (S.H.) et SCHATZ (A.)

Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., 1948, 69, 279.
Cité par STUTZ E. et NOLL H. (23).

25 - SMILLIE (R.M.)

Canad. J. Biochem., 1963, 41, 123.
Cité par STUTZ E. et NOLL H. (23).

26 - WEBER (M.J.) et DE MOSS (J.A.)

The inhibition by chloramphenicol of nascent protein formation in E.coli.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash., 1966, 55, 1224.

27 - MARGULIES (M.)

Plant Physiol., 1964, 39, 579.
Cité par STUTZ E. et NOLL H. (23).

28 - BROCK (T.D.)

Action of streptomycin and related antibiotics.
Fed. Proc., 1964, 23, 965.

29 - SISSAKIAN (N.M.), FILIPPOVICH (I.I.), SVETAILO (E.N.) et ALIYEV (K.A.)

On the protein synthesizing system of chloroplasts.
Biochim. biophys. Acta., 1965, 95, 474.

30 - WALLER (J.P.) et HARRIS (J.I.)

Studies on the composition of the protein from Escherichia coli ribosomes.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash., 1961, 47, 18.

31 - SPAHR (P.F.)

Amino acid composition of ribosomes from Escherichia coli.
J. Mol. Biol., 1962, 4, 395.

31b - SPITNIK-ELSON (P.)

The solubilization of ribosomal protein Escherichia coli.
Biochim. biophys. Acta., 1962, 55, 741.

32 - CURRY (J.B.) et HERSH (R.T.)

Molecular weight of the protein from bovine liver ribosomes.
Biochem. biophys. Res. Com., 1962, 6, 415.

33 - MATTHIAS (A.P.) et WILLIAMSON (R.)

Studies on the protein of rabbit reticulocyte ribosome.
J. Mol. Biol., 1964, 9, 498.

34 - SPITNIK-ELSON (P.)

The preparation of ribosomal protein from Escherichia Coli with lithium chloride and urea.
Biochem. biophys. Res. Com., 1965, 18, 557.

35 - COHN (P.)

Studies on ribosomal protein from reticulocytes.
Biochem. J., 1962, 84, 16.

36 - COHN (P.)

Properties of ribosomal proteins from two mammalian sources.
Biochem. J., 1967, 102, 735.

36b - COX (R.A.) et ARNSTEIN (H.R.V.)

A simple method for isolating ribonucleic acid from ribosomes.
Biochem. J., 1962, 83, 4 p.

37 - WALLER (J.P.)

Ribosomal protein from E. Coli.
J. Mol. Biol., 1964, 10, 319.

38 - COX (E.C.) et FLAKS (J.C.)

Streptomycinaction and the ribosome.
Fed. Proc., 1964, 23, 220.

39 - LOW (R.B.) et WOOL (IC.)

Mammalian ribosomal proteins : analysis by electrophoresis on polyacrylamide gel.
Science, 1967, 155, 330.

40 - BUI (A.T.) et SCHAPIRA (G.)

Comparaison des protéines des ribosomes de réticulocytes de lapin et de cobaye.
C.R. Acad. Sci. Séance du 17 Avril 1967. (à paraître)

41 - HOSOKAWA (K.), FUJIMURA (R.K.) et NOMURA (A.M.)

Reconstitution of functionally active ribosomes from inactive subparticules and proteins.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash., 1966, 55, 198.

42 - STAEHLIN (T.) et MESELSON (M.)

In vitro recovery of ribosomes and of synthetic activity from inactive subunits.
J. Mol. Biol., 1966, 16, 245.

43 - SPIRIN (A.S.) et BELITSINA (N.V.)

Biological activity of the re assembled ribosome-like particles.
J. Mol. Biol., 1966, 15, 282.

44 - SPITNIK-ELSON (P.)

Fractionation of ribosomal protein from E. coli by ammonium sulfate precipitation.
Biochim. biophys. Acta., 1963, 74, 105.

45 - SPITNIK-ELSON (P.)

Fractionation of the ribosomal protein of E. coli by ion-exchange chromatography on carboxy methyl cellulose.
Biochim. biophys. Acta., 1964, 80, 594.

46 - DUERRE (J.A.)

Fractionation of log phase E. coli ribosomal proteins by gel filtration.
Biochim. biophys. Acta., 1964, 86, 490.

47 - MOLLER (W.) et WIDDOWSON (J.)

Fractionation studies of the ribosomal proteins from E. coli.
J. Mol. Biol., 1967, 24, 367.

48 - JOVIN (T.), CHAMBACH (A.) et NAUGHTON (M.A.)

An apparatus for preparative temperature regulated polyacrylamide gel electrophoresis.
An. Biochem., 1964, 9, 351.

49 - HAMILTON (M.G.) et RUTH (M.E.)

Characterization of some of the protein of the large subunit of rat liver ribosomes.
Inf. Exc. Group. n° 7. Memo 801, 1967.

50 - SPITNIK-ELSON (P.) et ZINGHER (S.)

Aggregation properties of ribosomal proteins from E. coli.
Biochim. biophys. Acta., 1967, 133, 480.

51 - APIRION (D.)

Altered ribosomes in a suppressor strain of E. coli.
J. Mol. Biol., 1966, 16, 285.

52 - PARLANE (J.R.), ORIAS (E.) et GARTNER (T.K.)

Ribosomal protein differences in a strain of E. coli carrying a suppressor of an Ochre mutation.
Biochem. biophys. Res. Com., 1965, 21, 66.

53 - LEBOY (P.S.), COX (E.) et FLAKS (J.G.)

The chromosomal site specifying a ribosomal protein in E. coli.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash., 1964, 52, 1357.

54 - FURANO (A.V.)

Chromatography of E. coli ribosomes on D.E.A.E. cellulose.
J. Biol. Chem., 1966, 241, 2237.

55 - NOMURA (M.) et TRAUB (P.)

Structure and function of ribosomal and subribosomal particles.
Inf. Exc. Group. n° 7. Memo 640, 1966.

56 - TRAUT (R.)

Acrylamide gel electrophoresis of radioactive ribosomal protein.
J. Mol. Biol., 1966, 21, 571.

57 - QUASH (G.), DANDEU (J.P.), BARBU (E.) et PANIJEL (J.)

Ann. Inst. Pasteur, 1962, 103, 3.
Cité par Panijel J. et Cayeux P.H.Rev. Fr. Et. clin. biol. 1965, 10, 885.

58 - ALBERGHINA (F.A.) et SUSKIND (S.R.)

Ribosomal protein from wild type N. crassa 74 A
Fed. Proc., 1966, 25, 216.

59 - ESTRUP (F.) et SAUTER (M.)

Immunological analysis of the proteins of E. coli ribosomes.
J. Mol. Biol., 1966, 20, 447.

60 - KITTO (G.B.), WASSARMAN (P.M.) et KAPLAN (N.O.)

Enzymatically active conformers of mitochondrial malate dehydrogenase.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash., 1966, 56, 578.

61 - ALLEN (D.W.) et ZAMECNICK (P.C.)

The effect of puromycin on rabbit reticulocyte ribosomes.
Biochim. biophys. Acta., 1962, 55, 865.

62 - NATHANS (D.)

Inhibition of protein synthesis by puromycin.
Fed. Proc., 1964, 23, 984.

63 - SPIRIN (A.S.)

Macromolecular structure of RNA, New York, Reinhold, 1964.

64 - WARNER (J.R.) et PENE (M.G.)

Binding of soluble proteins to HeLa cell ribosomes.
Biochim. biophys. Acta., 1966, 129, 359.

65 - MILLER (R.), HAMADA (P.C.), YANG (B.), COHEN (B.) et SCHWEET (R.)

A new fraction required for hemoglobin synthesis.
Fed. Proc., 1967, 26, 458.

66 - CONWAY (T.W.) et LIPMAN (F.)

Characterization of a ribosome linked guanosine triphosphatase in Escherichia coli extracts.
Proc. nat. Acad. Sci., 1964, 52, 1462.

67 - STANLEY Jr. (W.M.), SALAS (M.), WAHBA (A.J.) et OCHOA (S.)

Translation of the genetic message : factors involved in the initiation of protein synthesis.
Proc. nat. Acad. Sci. Wash., 1966, 56, 290.

68 - REVEL (M.) et GROS (F.)

A factor from E. coli required for the translation of natural messenger RNA.
Biochem. biophys. Res. Com., 1966, 25, 124.

69 - REISFELD (R.A.), LEWIS (U.J.) et WILLIAMS (D.E.)

Disk electrophoresis of basic proteins and peptides on polyacrylamide gels.
Nature, 1962, 195, 281.

70 - FLAKS (J.G.)

Communication personnelle.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	1
SPECIFICITE DES RIBOSOMES	5
PREPARATION DES PROTEINES DE RIBOSOMES	9
PROTEINES DES RIBOSOMES	11
DISCUSSION	16
TRAVAUX PERSONNELS	19
CONCLUSION	21
BIBLIOGRAPHIE	

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18 - 93
535 : 18 - 62